

INTRODUCCIÓ

CABDELLS NEUROFIBRIL·LARS (NFTs)

The diagram illustrates the regulation of microtubule (MT) dynamics by tau phosphorylation. It is divided into three panels. The left panel shows a vesicle moving along an MT, with a motor protein and a tau protein attached to the MT. A green box indicates 'Tau attached to the MT'. The middle panel shows a cycle of 'Phosphorylation' (indicated by a red circle) and 'Dephosphorylation' (indicated by a green circle). Below this, a text box states: 'Dephosphorylation reaction by phosphatases restores the MT binding ability of tau'. The right panel shows a vesicle moving along an MT, with a motor protein and a tau protein attached to the MT. A red circle indicates 'Phosphorylated tau disengaged from the MT'.

a Possible causes of tau aggregation

Phosphorylation (by kinases)	Tau gene mutations	Covalent modifications of tau	Others?
Dephosphorylation (by phosphatases)			

Detachment of tau from the MTs. Increased unbound tau.

↓

b Misfolded tau

↓

c Prefibrils

↓

d β -sheet containing structures (PIIS)

↓

e Filamentous inclusions (NFIs)

Fig 4. Piràmide de quinasas. A l'esquerra veiem els llocs de tau que s'han trobat fosforilats i a la dreta els llocs de tau que s'han trobat fosforilats a AD (Martin, et al., 2012).

GSK3-β (Glicogen Sintasa Kinasa3-β)

És una PDPK molt expressada en neurones. Una de les seves funcions principals està en el metabolisme del glicogen, però també és important per la proliferació cel·lular i funcions neuronals, entre altres. S'han identificat molts substrats, entre ells, tau. La seva regulació es du a terme mitjançant fosforilacions (**S9, 21, 389 i Y279 i 216**).

PP2A (Protein Phosphatase 2A)

És una S/T PP que representa un 90% de tota l'activitat S/T PP a la majoria dels teixits. Està formada per 3 subunitats A, B i C. Principalment actua desfosforilant tau i altres quinases que fosforilen tau. La seva regulació es mostra a la figura.

TERÀPIES INTRACEL·LULARS

Inhibidors per GSK3 β :

- **Liti** (inhibidor específic).
- **NP031112** (agent anti-inflamatori) → CLINICAL TRIAL en fase II.
- **BDNF** (factor neurotròfic derivat de cervell).

Inhibitors per PP2A

- **Memantina** (activador catiónic) → CLINICAL TRIAL en fase IV.

CONCLUSIONS

- Alteració de l'equilibri Ks/PPs → ↑Fosforilació de tau → PHFs → NFTs.
- Possibles causes de l'alteració: mutacions covalents, down-regulacions de PPs, up-regulacions de Ks o la toxicitat d'Aβ.
- GSK3β i PP2A són les més involucrades en aquest procés → defectes als processos de regulació pot alterar la seva activitat.
- Retroalimentació entre les dues patologies (Aβ i tau).
- Qüestions que romanen per resoldre: curs temporal de les patologies i mecanismes intracel·lulars que provoquen la disrupció de l'equilibri Ks/PPs.

REFERÈNCIES

Ballatore, et al., 2007; Martin, et al., 2012; Voronkov, et al., 2011.

BIOQUÍMICA

La neurotoxicitat de tau ve regulada per modificacions postraduccionals → **fosforilacions**, glicosilacions, acetilacions, sumoïlacions, nitracions, ubiquitinacions i proteòlisi. Tau conté ~80 llocs fosforilables, dels quals 28 o més són exclusius d'AD (es troben 8 o més fosforilats) → **Alteració de l'equilibri d'activitats Ks/PPs** (importants GSK3-β i PP2A).

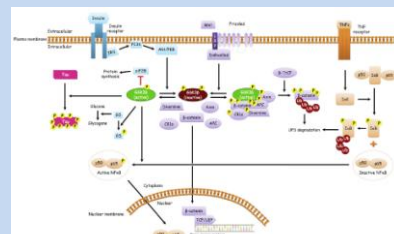


Fig 5. Vies de senyalització en les que participa GSK3- β (Martin, et al., 2012).

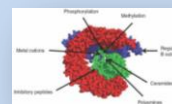


Fig 6.
Regulació de
PP2A
(Voronkov, et
al., 2011).

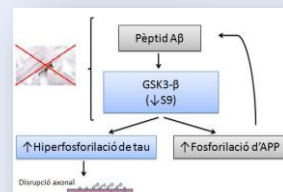


Fig 7. Toxicitat associada al pèptid A β i GSK3- β a AD (imatge modificada de Petit-Paitel, et al., 2010).